

# Άσκηση και καρδιακή αποκατάσταση σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

## Ένα Κείμενο Ομοφωνίας Ειδικών της Ομάδας Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

ΜΑΝΩΛΗΣ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ<sup>1</sup>, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ<sup>2</sup>, ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ<sup>2</sup>, ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ<sup>3</sup>, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΚΑΤΣΗ<sup>2</sup>, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΑΝΔΡΟΥΛΑΚΗΣ<sup>4</sup>, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ<sup>2</sup>, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΑΚΑΚΗΣ<sup>5</sup>, ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ<sup>2</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ<sup>6</sup>, ΑΓΓΕΛΙΚΗ-ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ<sup>7</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ<sup>8</sup>, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ<sup>9</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ<sup>10</sup>, ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΧΡΙΜΑΝΙΔΗΣ<sup>2</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ<sup>11</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ<sup>2</sup>, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΧΙΑΔΑΚΗΣ<sup>12</sup>, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΡΑΣΣΟΣ<sup>6</sup>, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΑΝΩΛΗΣ<sup>13</sup>, ΘΩΜΑΣ ΜΑΚΡΗΣ<sup>14</sup>, ΜΑΡΙΑ ΒΕΛΛΙΟΥ<sup>15</sup>, ΣΠΥΡΟΣ ΜΑΡΑΓΚΟΥΔΑΚΗΣ<sup>16</sup>, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ<sup>3</sup>, ΟΥΡΑΝΙΑ ΠΑΠΑΖΑΧΟΥ<sup>14</sup>, ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΙΤΤΑΡΑΣ, ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ<sup>11</sup>, ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ<sup>3</sup>, ΕΛΕΝΗ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗ<sup>17</sup>, ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΑΡΙΦΗΣ<sup>7</sup>, ΜΑΡΙΑ ΜΑΡΚΕΤΟΥ<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς

<sup>2</sup> Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα

<sup>3</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

<sup>4</sup> Καρδιολογική Κλινική, St. George's, University of London, London

<sup>5</sup> Κλινική Θεραπευτική, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Αθήνα

<sup>6</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ ΚΑΤ, Αθήνα

<sup>7</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΘ "Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

<sup>8</sup> Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Κοργιαλένιο - Μπενάκειο ΕΕΣ, Αθήνα

<sup>9</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας "Άγιος Παντελεήμων", Αθήνα

<sup>10</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο, Πειραιάς

<sup>11</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας, Αθήνα

<sup>12</sup> Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

<sup>13</sup> Καρδιολογική Κλινική, Metropolitan Hospital, Πειραιάς

<sup>14</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ "Ελενα Βενιζέλου", Αθήνα

<sup>15</sup> Πανεπιστημιακή Κλινική Επειγόντων Περιστατικών, ΠΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

<sup>16</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝ Χανίων "Ο Άγιος Γεώργιος", Κρήτη

<sup>17</sup> Καρδιολογική Κλινική, ΠΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

### Λέξεις ευρετηρίου

υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, άσκηση, καρδιακή αποκατάσταση

**Abstract**

Arterial hypertension is a major cause of cardiovascular morbidity and mortality and the most common cause of comorbidity in heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF). As an adjunct to medication, healthy lifestyle modifications with emphasis on regular exercise are strongly recommended by both the hypertension and the HF guidelines of the European Society of Cardiology. Several long-term studies have shown that exercise is associated with a reduction in all-cause mortality, a favorable cardiac and metabolic risk profile, mental health, and other non-cardiovascular benefits, as well as an improvement in overall quality of life. However, the instructions for the prescriptive or recommended exercise in hypertensive patients and, more specifically, in those with HFpEF are not well defined. Moreover, the evidence is based on observational or small randomized studies, while well-designed clinical trials are lacking. Despite the proven benefit and the guidelines' recommendations, exercise programs and cardiac rehabilitation in patients with hypertensive heart disease and HFpEF are grossly underutilized. This position statement provides a general framework for exercise and exercise-based rehabilitation in patients with hypertension and HFpEF, guides clinicians' rehabilitation strategies, and facilitates clinical practice. It has been endorsed by the Working Group of Arterial Hypertension of the Hellenic Society of Cardiology and is focused on the Health Care System in Greece.

**Η** αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) εκτιμάται ότι αφορά περίπου ένα δισεκατομμύριο ενήλικες παγκοσμίως και προβλέπεται ότι θα ξεπεράσει το 1,5 δισεκατομμύριο έως το 2025. Λόγω του υψηλού επιπολασμού της θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>1,2</sup> Η αρρύθμιστη ΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και βλάβη οργάνων-στόχων, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η μικρολευκωματινουρία, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης.<sup>2,3</sup> Ένας υπερτασικός ασθενής ενδέχεται να εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ταχύτερη εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.<sup>2,4</sup>

Πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής δίνοντας έμφαση στην άσκηση συνιστώνται τόσο από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΑΥ όσο και από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.<sup>2,4</sup> Ειδικότερα για την άσκηση, φαίνεται ότι μειώνει την ολική θνησιμότητα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ και την ψυχική υγεία, ενώ παράλληλα αποφέρει και άλλα μη καρδιαγγειακά οφέλη, όπως η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.<sup>5-7</sup> Ωστόσο, οι οδηγίες για το είδος και τη διάρκεια της άσκησης δεν είναι πλήρως ξεκάθαρες και τα έως τώρα στοιχεία βασίζονται είτε σε μελέτες παρατήρησης είτε σε μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες, εφόσον δεν υπάρχουν μεγάλες καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα.

Στην Ελλάδα, η υποδομή για την εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πρακτικά ανύπαρκτη. Μία από τις σημαντικότερες δυσκολίες είναι η ανεπαρκής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σε αυτόν τον τομέα. Ταυτόχρονα, η καθιστική ζωή και ο μη υγιεινός τρόπος ζωής έχουν ως αποτέλεσμα τα ποσοστά της παχυσαρκίας να είναι αρκετά υψηλά στον ελληνικό πληθυσμό. Κατά συνέπεια, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη ύπαρξης συστάσεων από τις αντίστοιχες Επιστη-

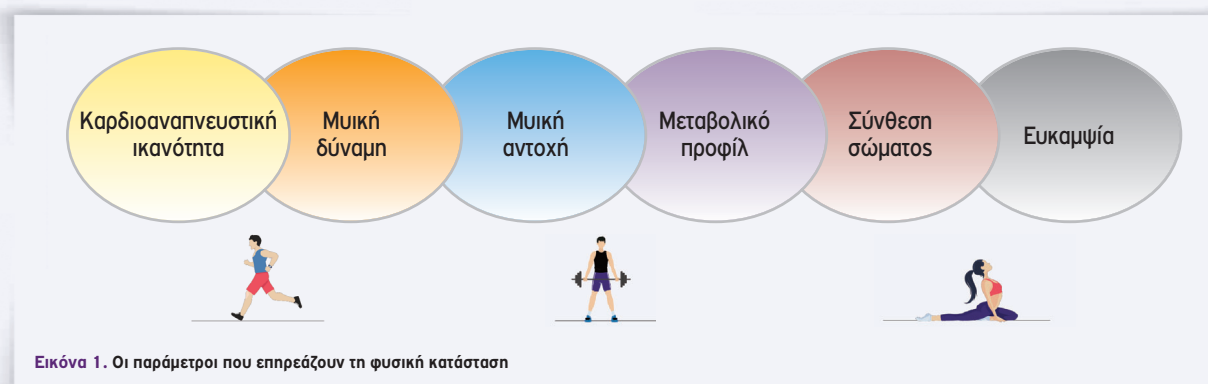
μονικές Εταιρείες στο θέμα αυτό με στόχο την ευαισθητοποίηση και εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τα τρέχοντα δεδομένα αναφορικά με την επιτρεπόμενη άσκηση και προγράμματα αποκατάστασης για ασθενείς με ΑΥ ή σχετιζόμενη με υπέρταση καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αλλά και να δοθούν συστάσεις που μπορούν εύκολα να εφαρμοστούν από το υπάρχον σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Αυτή η δήλωση θέσης (position paper) έχει επικυρωθεί από την Ομάδα Εργασίας της ΑΥ της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και εστιάζει στο κοινωνικό και υγειονομικό πλαίσιο της Ελλάδας.

### Χαρακτηριστικά διαφορετικών τύπων άσκησης

Η καλή φυσική κατάσταση επηρεάζεται από πέντε παράγοντες: (1) τα φυσικά χαρακτηριστικά και τη σωματοδομή του ατόμου που εκτελεί την άσκηση, (2) το μεταβολικό προφίλ του, και δη τα επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων και άλλων μεταβολικών παραγόντων, (3) την ικανότητα κίνησης και ευκαμψία, (4) τη μυϊκή δύναμη και αντοχή και, τέλος, (5) την καρδιοαναπνευστική ικανότητα, που κυρίως αφορά την αντοχή στην άσκηση, τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου που μπορεί να επιτευχθεί κατά τη διάρκεια της άσκησης και την καρδιακή λειτουργία (**Εικόνα 1**).<sup>8,9</sup> Η δημιουργία ενός προγράμματος άσκησης βασίζεται στην αρχή «FITT», μια κατευθυντήρια γραμμή που αφορά τη συχνότητα, την ένταση, τη διάρκεια και τον τύπο της άσκησης. Υπάρχουν διάφοροι τύποι άσκησης, όπως η αερόβια και η αναερόβια άσκηση ή η ισοτονική και η ισομετρική άσκηση. Ωστόσο, στην πραγματικότητα εφαρμόζεται ένα πρόγραμμα που συνήθως περιλαμβάνει διαφορετικούς τύπους άσκησης.<sup>10</sup>

Η αερόβια άσκηση βασίζεται στον αερόβιο μεταβολισμό και τη χρήση του οξυγόνου για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Εμπλέκονται μεγάλες μυϊκές ομάδες που εκτελούν δυναμικές δραστηριότητες, με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Παραδείγματα αερόβιας άσκησης είναι η ποδηλασία, το τρέξιμο και το κολύμπι.<sup>11</sup> Η άσκηση μπορεί να είναι συνεχής



ή διαλειμματική. Στην περίπτωση της διαλειμματικής άσκησης, πραγματοποιούνται τέσσερα προγράμματα υψηλής έντασης (HIIT, high-intensity interval training) διάρκειας τεσσάρων λεπτών το καθένα στο 85-90% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού, ακολουθούμενα από τρία λεπτά αποθεραπείας. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν συγκρίσιμα ή ακόμη και ανώτερα οφέλη για το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και σημαντική βελτίωση της φυσικής κατάστασης με αυτού του είδους την άσκηση.<sup>12,13</sup>

Παρ' όλα αυτά, περισσότερα στοιχεία απαιτούνται για να διεξαχθούν πιο ισχυρά συμπεράσματα.

Επιπλέον, πριν την έναρξη οποιουδήποτε προγράμματος άσκησης είναι σκόπιμο κάθε ασθενής να γνωρίζει το μέγιστο βάρος που μπορεί να σηκώσει σε μία επανάληψη (1 RM). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν σε μία προπόνηση με αντιστάσεις χρησιμοποιείται λιγότερο από το 20% της 1 RM θεωρείται αερόβια προπόνηση αντοχής, ενώ όταν χρησιμοποιείται περισσότερο από το 20% της 1 RM καθιστά τα μυϊκά τριχοειδή επιρρεπή σε συμπίεση κατά τη μυϊκή σύσπαση, με αποτέλεσμα να πυροδοτείται ένα υποξικό ερέθισμα.

Η άσκηση με αντιστάσεις, η οποία μπορεί να είναι είτε ισομετρική (αμετάβλητο μήκος μυϊκών ινών) είτε δυναμική (σύσπαση με τροποποίηση του μήκους των μυϊκών ινών), αφορά σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες.<sup>10,14</sup>

Ο συνδυασμός ασκήσεων με αντιστάσεις και προγραμμάτων ενδυνάμωσης μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, παρέχοντας ορισμένα οφέλη, όπως η αύξηση της μυϊκής δύναμης και της αερόβιας ικανότητας, καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.<sup>14,15</sup>

## Παράγοντες που επηρεάζουν την αντοχή στην άσκηση σε ασθενείς με ΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Στην άσκηση εμπλέκονται πολλά και διαφορετικά συστήματα οργάνων του ανθρωπίνου σώματος με στόχο τη διατήρηση της ομοιόστασης και την ανταπόκριση στις αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία. Η ικανότητα άσκησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, ή εναλλακτικά  $VO_2 \max$ , που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η παροχή οξυγόνου στους σκελετικούς μύες μέσω της κυκλοφορίας και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα είναι αναγκαία για τη συνεχή άσκηση και έχουν θεωρηθεί ως οι πιο σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες. Η γλυκόλυση είναι μια, εξίσου, σημαντική διαδικασία που συμβάλλει στην ισορροπία μεταξύ των λιπαρών οξέων και του γλυκογόνου, τα οποία αποτελούν υποστρώματα για την άσκηση, ενώ παράλληλα, καθορίζει την παραγωγή ενέργειας και ελέγχεται από τη δράση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.

Στους καρδιαγγειακούς ασθενείς, η κλινική κατάσταση, η αντοχή στο καρδιακό στρες και οι συνοσηρότητες καθορίζουν την ικανότητα άσκησης, ενώ η επαρκής αύξηση της καρδιακής παροχής καθορίζει την απόδοση σε αυτούς τους ασθενείς. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και του όγκου παλμού κυρίως μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής. Η απόκριση του καρδιακού ρυθμού επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συ-

μπεριλαμβανομένης της ηλικίας.<sup>16</sup> Αυτό παίζει εν μέρει ρόλο στη μειωμένη απόδοση στην άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, όπως το μονοξειδίο του αζώτου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, εξασφαλίζουν επαρκή ροή αίματος στους σκελετικούς μύες και στο αναπνευστικό σύστημα. Ο ρυθμός αερισμού και η αιμάτωση των πνευμόνων θα πρέπει να αυξηθούν επαρκώς, παράλληλα με την αύξηση της επιφάνειας για την ανταλλαγή αερίων. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η κατάσταση του νευρομυϊκού συστήματος και ο τύπος της μυϊκής μάζας που εμπλέκεται στην άσκηση. Για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης έχουν λιγότερη σκελετική μυϊκή μάζα, λιγότερες μυϊκές ίνες τύπου I και μειωμένη ροή αίματος στους σκελετικούς μύες.<sup>17,18</sup> Άλλοι κοινοί παράγοντες που μπορεί να περιορίσουν την ικανότητα άσκησης σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς είναι οι νευρολογικές παθήσεις, όπως για παράδειγμα η σπαστικότητα των κάτω άκρων ή η διαταραχή του συντονισμού των κινήσεων.<sup>19</sup>

Επίσης, το είδος της άσκησης φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο. Για παράδειγμα, η δυναμική προπόνηση με υψηλές αντιστάσεις προάγει μια έντονη αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, η οποία μπορεί να μην είναι ανεκτή ή ακόμη και να είναι επιβλαβής σε ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η θερμοκρασία, η υγρασία και το υψόμετρο, ψυχοκοινωνικές παράμετροι και οικονομικοί πόροι ενδέχεται να επηρεάσουν την επιλογή του είδους της άσκησης.

Οι ασθενείς με ΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης παρουσιάζουν δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και συχνά εμφανίζουν μυοπάθειες, οι οποίες έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ικανότητα άσκησης. Στους υπερτασικούς ασθενείς παρατηρείται μία ενισχυμένη καρδιαγγειακή απόκριση στην άσκηση λόγω της ενεργοποίησης νευρικών και χυμικών παραγόντων μέσω της πυροδότησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>20</sup>

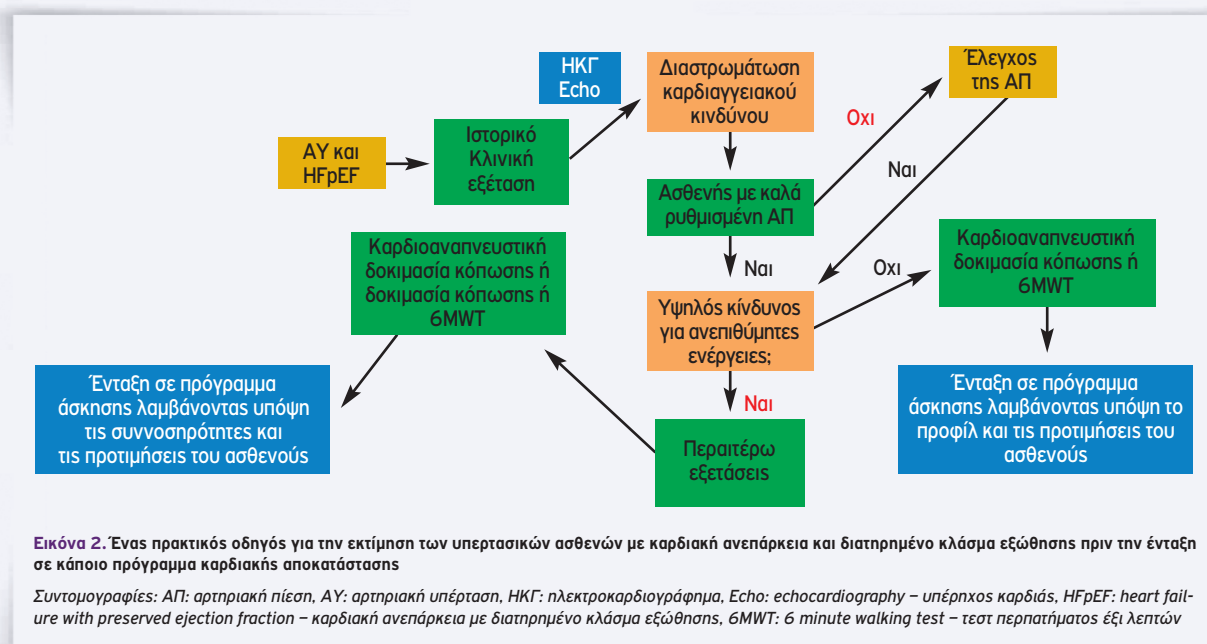
Κατά τη διάρκεια μίας άσκησης υψηλής έντασης σημειώνεται αξιοσημείωτη αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και μικρή αύξηση ή μείωση της διαστολικής ΑΠ. Ο καρδια-

κός ρυθμός και ο όγκος παλμού είναι επίσης σημαντικά αυξημένα. Στη στατική άσκηση, όπως στην άρση βαρών, υπάρχει ακόμη μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού, με αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ και μια μέτρια αύξηση των σφύξεων. Στους υπερτασικούς ασθενείς ενδέχεται να συναντήσουμε ακόμη πιο υψηλές τιμές ΑΠ.<sup>21,22</sup> Επιπλέον, η υπόταση μετά την άσκηση φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε άτομα με υψηλότερες τιμές ΑΠ πριν την άσκηση.<sup>23,24</sup>

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, εκτός από τη μειωμένη ικανότητα του καρδιαγγειακού συστήματος να παρέχει οξυγόνο, οι σκελετικοί μύες αδυνατούν να το χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά.<sup>25,26</sup> Η απόδοση της άσκησης επηρεάζεται επίσης από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τη χαμηλή καρδιακή παροχή, τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τη μειωμένη περιφερική αιμάτωση και την επηρεασμένη μυϊκή λειτουργία και δομή.<sup>27,28</sup> Επιπρόσθετα, αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν πιο εύκολα δύσπνοια προσπαθείας και κόπωση.<sup>29</sup>

### Ο ρόλος της άσκησης σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο της άσκησης σε ασθενείς με ΑΥ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να εστιάζουν σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι συνήθως παχύσαρκοι και υιοθετούν έναν καθιστικό τρόπο ζωής εξαιτίας σοβαρής δυσανεξίας στην άσκηση, με περαιτέρω επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, είναι μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν σημαντική απώλεια της μυϊκής μάζας. Είναι γνωστό ότι η άσκηση με αντιστάσεις βελτιώνει τη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση, συμβάλλει στην ενίσχυση της δομής των μυϊκών ινών τύπου II και αποτρέπει την απώλεια της μυϊκής μάζας που σχετίζεται με τη γήρανση.<sup>30</sup>



Ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης βασισμένο στην άσκηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές καλά σχεδιασμένες, μακροχρόνιες τυχαίοποιημένες μελέτες σε αυτόν τον τομέα, κυρίως λόγω των δυσκολιών στη διαχείριση αυτού του εύθραυστου πληθυσμού. Μία από τις πρώτες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η χαμηλής έως μέτριας έντασης άσκηση στο σπίτι αποτελεί μια αποτελεσματική στρατηγική για τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής σε γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.<sup>31</sup> Επίσης, στοιχεία δείχνουν ότι η άσκηση έχει τεκμηριωμένο όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την καρδιοαναπνευστική ικανότητα, τη διαστολική και συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, αλλά και μια ποικιλία άλλων παραμέτρων.<sup>32-35</sup> Η πιλοτική μελέτη Ex-DHF, στην οποία συμμετείχαν 64 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, έδειξε ότι ένα πρόγραμμα που περιλάμβανε ασκήσεις αντοχής και με αντιστάσεις αύξησε σημαντικά το  $VO_2 \max$  και βελτίωσε τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και τη φυσική κατάσταση των ασθενών σε διάστημα τριών μηνών.<sup>36</sup> Επίσης, φαίνεται ότι τόσο η δια-

λειμματική υψηλής έντασης προπόνηση όσο και η συνεχής μέτριας έντασης προπόνησης έχουν παρόμοια αποτελέσματα.<sup>37</sup> Μια ανάλυση της μελέτης TOPCAT έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν εντάξει την άσκηση στην καθημερινότητά τους είχαν χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας από καρδιαγγειακά και άλλα αίτια.<sup>38</sup> Η τακτική άσκηση, επίσης, μπορεί να δράσει συνδυαστικά με την αντιυπερτασική θεραπεία μειώνοντας ακόμη περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>2</sup>

Προκειμένου να σχεδιαστεί ένα πρόγραμμα προπόνησης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράμετροι, όπως η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, η μέγιστη καρδιακή συχνότητα και να έχει προηγηθεί μια καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνουν ένα πρόγραμμα μέτριας έντασης άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.<sup>10</sup> Η υψηλής έντασης άσκηση έχει φανεί ότι βελτιώνει αποτελεσματικά το καρδιοαναπνευστικό και μεταβολικό προφίλ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (**Εικόνα 2**).



## Συστάσεις για άσκηση σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Η άσκηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μπορεί να συνεπικουρεί της κύριας φαρμακευτικής αγωγής ως προς τη βελτίωση της δύσπνοιας και της κόπωσης, που αποτελούν και τα κύρια συμπτώματα αυτής της κατηγορίας ασθενών. Επιπλέον, μπορεί να συμβάλλει ευεργετικά στην καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ.<sup>2</sup> Ωστόσο, η άσκηση θα πρέπει να συστήνεται σε έναν κλινικά και αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή που λαμβάνει τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.<sup>4</sup> Πριν την ένταξη σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει να διενεργείται μια λεπτομερής κλινική εξέταση και διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλους τους ασθενείς. Η παρακολούθηση της ΑΠ θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται με μετρήσεις εκτός ιατρείου. Ένας βασικός εργαστηριακός έλεγχος και η διενέργεια υπερήχου καρδιάς και κάποιας δοκιμασίας κόπωσης μπορεί επίσης να χρειαστούν πριν από την ένταξη σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καθιστικό τρόπο ζωής. Σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου συστήνεται αξονική στεφανιογραφία (**Πίνακας**).

Η άσκηση αντενδείκνυται σε ασθενείς με επιδείνωση των σημείων ή συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας ή σε ασθενείς με χαμηλή ΑΠ.<sup>10</sup> Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη ΑΥ θα πρέπει να ξεκινούν την άσκηση, εφόσον έχει ελεγχθεί η ΑΠ. Συστολική ΑΠ ηρεμίας > 200 mmHg ή/και διαστολική ΑΠ > 110 mmHg αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για άσκηση. Επιπλέον, μια σημαντική αύξηση της ΑΠ κατά την άσκηση (συστολική ΑΠ > 250 mmHg ή διαστολική ΑΠ > 115 mmHg) αποτελεί σχετική αντένδειξη για άσκηση.<sup>39</sup>

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης έχουν συνήθως αρκετές συνοσπρόπτες και τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης που βασίζονται στην άσκηση αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στην ολιστική πρόληψη και διαχείριση της ΑΥ αυτής της υποκατηγορίας ασθενών.<sup>40-49</sup> Η διενέργεια μιας δοκιμασίας κόπωσης μπορεί να δώσει πληροφορίες για την αιμοδυναμική προσαρμογή κατά την

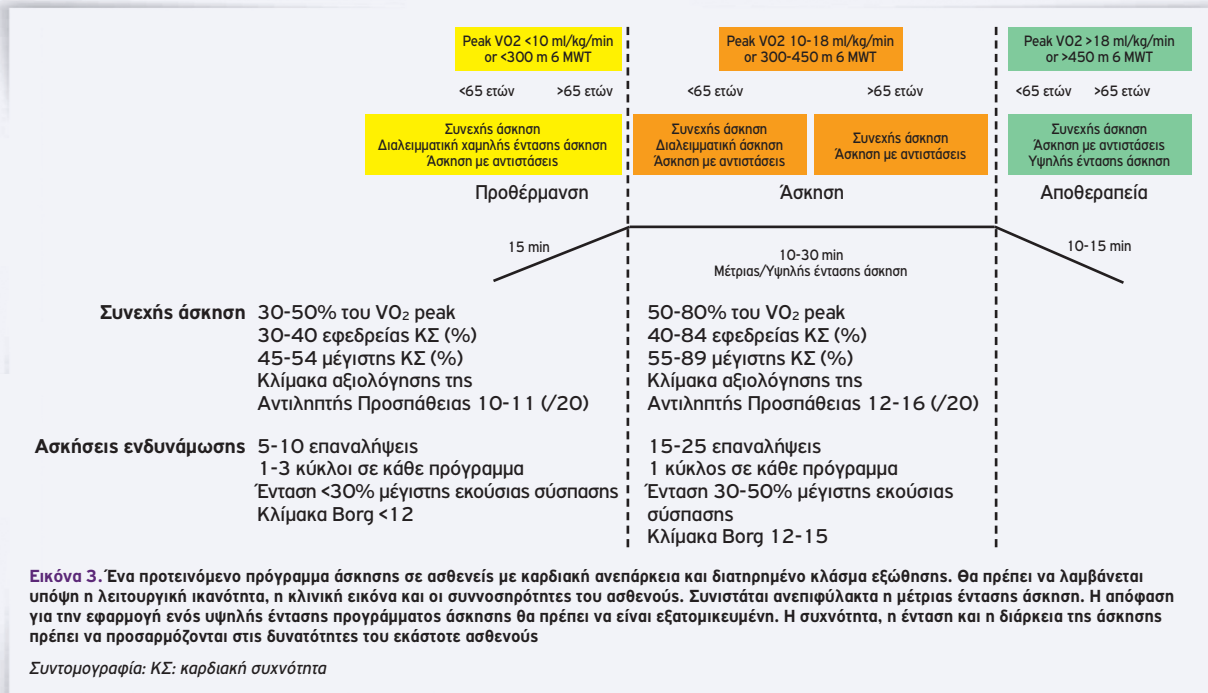
άσκηση, την πιθανότητα ισχαιμίας του μυοκαρδίου, καθώς και τυχόν καρδιακές αρρυθμίες που μπορούν να προκληθούν ή να επιδεινωθούν από την άσκηση. Το πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει σταδιακά να αυξάνει σε χρονική διάρκεια και ένταση. Προτείνεται αρχικά να πραγματοποιούνται προγράμματα διάρκειας 10 λεπτών και μέχρι το τέλος της τέταρτης εβδομάδας θα επιτευχθεί ο

### Πίνακας.

#### Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης πριν την ένταξη σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης

Κλινική εξέταση/Εργαστηριακές εξετάσεις	
Λεπτομερές ιστορικό για συμπτώματα κατά τη διάρκεια της άσκησης	Σε όλους τους ασθενείς
Λεπτομερής κλινική εξέταση	Σε όλους τους ασθενείς
Δοκιμασίες ανίχνευσης ορθοστατικής υπότασης	Σε ασθενείς >65 ετών ή με νευρολογικές παθήσεις
Μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου	Σε όλους τους ασθενείς
Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της άσκησης	Σε όλους τους ασθενείς
ΗΚΓ	Σε όλους τους ασθενείς
Αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, γλυκόζη νηστείας, κρεατινίνη ορού και eGFR, νάτριο και κάλιο ορού	Σε όλους τους ασθενείς
Υπέρηχος καρδιάς	Σε όλους τους ασθενείς
Δοκιμασία κοπώσεως	Σε ασθενείς που πραγματοποιούν μέτριας ή υψηλής έντασης άσκηση
Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (εφόσον είναι διαθέσιμη)	Σε ασθενείς που πραγματοποιούν μέτριας ή υψηλής έντασης άσκηση
Αξονική στεφανιογραφία	Σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι πραγματοποιούν υψηλής έντασης άσκηση

Συντομογραφίες: ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate – εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης



στόχος των 30-45 λεπτών για τρεις ημέρες την εβδομάδα (**Εικόνα 3**). Όσον αφορά το είδος της άσκησης, θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή και να συνδυάζει μέτριας έντασης και δυναμική άσκηση. Ως μέτριας έντασης άσκηση ορίζεται η άσκηση που επιτυγχάνει το 40-69% του VO<sub>2</sub> max ή το 55-74% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας. Μέτριας έντασης προπόνηση με αντιστάσεις ορίζεται ως το 30-50% του μέγιστου βάρους που μπορεί να σηκώσει το άτομο με μία επανάληψη και συνιστάται να σχεδιάζεται μια σταδιακή αύξηση έως και σετ 15 επαναλήψεων. Η υδροθεραπεία είναι η προτιμώμενη άσκηση για ασθενείς που πάσχουν από αρθρίτιδα ή οποιοδήποτε άλλο ορθοπεδικό πρόβλημα.<sup>10</sup>

## Επιλογή φαρμάκων

Δεδομένου ότι βασική προϋπόθεση για τη συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης είναι η καλά ρυθμιζόμενη ΑΠ, όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ειδικά τα σκευάσματα πρώτης γραμμής, μπορούν να χορηγηθούν. Η επιλογή της φαρμακευτικής θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται στο κλινικό προφίλ και τις συννοσηρότητες του εκάστοτε ασθενούς. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II προτιμώνται των

φαρμάκων που έχουν αρνητική ινότροπο ή χρονότροπο δράση. Οι β-αναστολείς χορηγούνται επί ενδείξεων, ενώ τα διουρητικά θα πρέπει να δίνονται με προσοχή λόγω του κινδύνου αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικών διαταραχών και υπότασης μετά την άσκηση.

Εκτός από τις κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων, οι SGLT2 αναστολείς έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν μια ήπια έως μέτρια μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ.<sup>50,51</sup> Επίσης, οι SGLT2 αναστολείς φαίνεται ότι μειώσουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ανεξάρτητα από το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.<sup>51-62</sup>

## Προκλήσεις στην εφαρμογή προγραμμάτων καρδιακής αποκατάστασης

Παρά το αποδεδειγμένο όφελος των προγραμμάτων καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν ακόμη οργανωμένες δομές. Οι προοπτικές είναι πολύ χειρότερες για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι είναι μεγαλύτερης ηλικίας και



με πολλές συννοσηρότητες. Εμπόδια που σχετίζονται με τις υποδομές, την εκπαίδευση, την ενσωμάτωση στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και την αποζημίωση πρέπει να ξεπεραστούν. Οι επιστημονικές εταιρείες μπορούν να ασκήσουν ισχυρή επιρροή προτείνοντας ρεαλιστικά στρατηγικά σχέδια στην πολιτεία και ενισχύοντας την εκπαίδευση ιατρών, επαγγελματιών υγείας και ασθενών ως προς αυτή την κατεύθυνση.

## Συμπεράσματα

Η συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης ή/και καρδιακής αποκατάστασης προσφέρει σημαντικό όφελος σε υπερτασικούς ασθενείς και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Η άσκηση συνίσταται σε κλινικά και αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί μια ενδελεχής κλινική εξέταση και διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο έλεγχος και η παρακολούθηση της ΑΠ είναι βασική προϋπόθεση για την έναρξη της άσκησης. Ωστόσο, οι ανωτέρω συστάσεις δεν εφαρμόζονται πάντοτε στην καθημερινή κλινική πράξη είτε λόγω έλλειψης κατάλληλων υποδομών είτε λόγω μη ευαισθητοποίησης των ιατρών στο συγκεκριμένο θέμα.

## Βιβλιογραφία

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
3. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
5. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr., et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276(3):205-10.
6. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1143-211.
7. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:135.
8. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
9. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):1005-33.
10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96.
11. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise train-

- ing effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol.* 2017;9(2):134-8.
12. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008;118(4):346-54.
  13. MacDonald MJ, Currie KD. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin Sci (Lond).* 2009;116(4):315-6.
  14. Gordon NF, Kohl HW, 3rd, Pollock ML, Vaandrager H, Gibbons LW, Blair SN. Cardiovascular safety of maximal strength testing in healthy adults. *Am J Cardiol.* 1995;76(11):851-3.
  15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
  16. Londeree BRM, M. L. Influence of age and other factors on maximal heart rate. *J Cardiac Rehabil.* 1984;4:44-9.
  17. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(8):968-75.
  18. Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(2):101-6.
  19. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation.* 2004;109(16):2031-41.
  20. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(6):R851-R63.
  21. Fagard R, Staessen J, Amery A. Maximal aerobic power in essential hypertension. *J Hypertens.* 1988;6(11):859-65.
  22. Lim PO, MacFadyen RJ, Clarkson PB, MacDonald TM. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 1):41-55.
  23. Alpsy S. Exercise and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1228:153-67.
  24. Perrier-Melo RJ, Costa EC, Farah BQ, Costa MDC. Acute Effect of Interval vs. Continuous Exercise on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):5-14.
  25. Mortensen SP, Nyberg M, Gliemann L, Thaning P, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training modulates functional sympatholysis and alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in hypertensive and normotensive individuals. *J Physiol.* 2014;592(14):3063-73.
  26. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-54.
  27. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):265-74.
  28. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1997;96(7):2221-7.
  29. Snijders T, Nederveen JP, Joannis S, Leenders M, Verdijk LB, van Loon LJ, et al. Muscle fibre capillarization is a critical factor in muscle fibre hypertrophy during resistance exercise training in older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(2):267-76.
  30. Prokopoulos K, Isanejad M, Akpan A, Stefil M, Tajik B, Giannos P, et al. Exercise and nutritional interventions on sarcopenia and frailty in heart failure: a narrative review of systematic reviews and meta-analyses. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2787-99.
  31. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, Rosenberg B, Cheek D, Preisser J, et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung.* 2004;33(4):210-8.
  32. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):584-92.

33. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(6):659-67.
34. Palau P, Dominguez E, Lopez L, Ramon JM, Heredia R, Gonzalez J, et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(4):288-97.
35. Pandey A, Kitzman DW, Brubaker P, Haykowsky MJ, Morgan T, Becton JT, et al. Response to Endurance Exercise Training in Older Adults with Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1698-704.
36. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1780-91.
37. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(6):542-51.
38. Hegde SM, Claggett B, Shah AM, Lewis EF, Anand I, Shah SJ, et al. Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation.* 2017;136(11):982-92.
39. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(2):147-58.
40. Dassanayake S, Sole G, Wilkins G, Gray E, Skinner M. Effectiveness of Physical Activity and Exercise on Ambulatory Blood Pressure in Adults with Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(3):275-86.
41. Tucker WJ, Lijauco CC, Hearon CM, Jr., Angadi SS, Nelson MD, Sarma S, et al. Mechanisms of the Improvement in Peak VO<sub>2</sub> With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1):9-21.
42. Crisci G, De Luca M, D'Assante R, Ranieri B, D'Agostino A, Valente V, et al. Effects of Exercise on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Updated Review of Literature. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8).
43. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> Slope. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:127-34.
44. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):731-43.
45. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Krankel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):205-15.
46. Bobenko A, Bartels I, Munch M, Trippel T, Lindhorst R, Nolte K, et al. Amount or intensity? Potential targets of exercise interventions in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):53-62.
47. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(2):181-205.
48. Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CEJ, Leal-Menezes R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *J Hypertens.* 2020;38(12):2501-9.
49. Corso LM, Macdonald HV, Johnson BT, Farinatti P, Livingston J, Zaleski AL, et al. Is Concurrent Training Efficacious Antihypertensive Therapy? A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(12):2398-406.
50. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faccioni L, Ferreira JP, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(8):1522-45.

51. Sanidas EA, Papadopoulos DP, Hatzigelaki E, Grassos C, Velliou M, Barbetseas J. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Across the Spectrum of Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020;33(3):207-13.
52. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatzigelaki EE, Grassos CA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):123-37.
53. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420-8.
54. Sjostrom CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(5):352-8.
55. Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo A, Kawaguchi M, Vijapurkar U, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(1):43-52.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
57. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
58. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
59. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-60.
60. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-25.
61. Voorrips SN, Saucedo-Orozco H, Sanchez-Aguilera PI, De Boer RA, Van der Meer P, Westenbrink BD. Could SGLT2 Inhibitors Improve Exercise Intolerance in Chronic Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
62. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80.